
Sérgio Daniel Fernandes Azevedo

“Amelogénese Imperfeita”

DISSERTAÇÃO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA



2015

Sérgio Daniel Fernandes Azevedo

“Amelogénese Imperfeita”

DISSERTAÇÃO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

Autor: Sérgio Daniel Fernandes Azevedo

Aluno do 5º Ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Orientador: Prof. Doutora Maria Teresa Pinheiro de Oliveira Rodrigues de Carvalho

Professora Auxiliar na Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto



2015

Monografia de Revisão Bibliográfica para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária apresentada à Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora,

Prof. Doutora Teresa Oliveira, os meus mais sinceros agradecimentos por ter aceite orientar-me neste trabalho, e por toda a dedicação e paciência na elaboração desta monografia.

À minha família,

Por estarem sempre lá quando mais preciso e por me orientarem nas minhas escolhas.

A todos os meus amigos,

As melhores memórias que tenho para contar foram vividas com eles. Obrigado pela presença nos momentos de mais aperto.

RESUMO

A Amelogénese Imperfeita (AI) é uma patologia de caráter hereditário que se refere a uma anomalia na formação do esmalte, seja pela quantidade ou pela qualidade. O esmalte é a camada mais externa do dente e é formado em 3 etapas (formativa, de mineralização e de maturação). Afeta cerca de 1 pessoa em cada 14 000. Há 4 tipos principais de AI: hipoplásico, hipocalcificado, hipomaturado e hipoplásico/hipomaturado com taurodontismo. Pode ter transmissão autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X dominante ou ligada ao X recessivo. Os principais genes relacionados identificados são os da amelogenina, da enamelinina, da enamelinina e da calicreína-4.

Para um correto diagnóstico são necessários bons conhecimentos teóricos e corretos exame clínico e radiográfico, podendo ainda proceder-se a um exame genético. A AI caracteriza-se maioritariamente por esmalte fino ou fraco (confirmar com radiografia), cor alterada (transparência à dentina ou até mesmo dentina exposta) e grande desgaste dentário, levando a cáries e perda de função assim como a problemas psicossociais por parte do paciente.

Hoje em dia o tratamento de primeira escolha é o mais conservador possível tendo em conta a gravidade e as preferências/possibilidades do paciente. Podemos optar por coroas totais metálicas, metalo-cerâmicas ou cerâmicas conforme o grau estético desejado, ou podemos optar por restaurações em resina composta (os avanços nesta área tornaram possível devolver função e estética com pouco desgaste). Deve-se ter em atenção ao tratamento na criança para não interferir com o crescimento, começando-se por um tratamento provisório que passará a definitivo quando a dentição estiver completamente erupcionada e o crescimento craniofacial tiver terminado. Devendo ainda haver visitas periódicas ao médico dentista para controlo e manutenção do tratamento.

ABSTRACT

The amelogenesis imperfecta (AI) is a hereditary pathology that leads to an anomaly in the formation of enamel, either by quantity or quality. The enamel is the outermost layer of the tooth and is made in 3 steps (formation, of mineralization and of maturation). It affects about 1 person in every 14 000. There are 4 main types of AI: hypoplasia, hypomineralization, hypomaturation and hypoplasia / hypomaturation with taurodontism. Can be autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked dominant or X-linked recessive. The main identified related genes are the ones of amelogenin, enamelin, enamelin and of kallikrein-4.

For a correct diagnosis are needed good theoretical knowledge and correct clinical and radiographic examination, and may proceed to a genetic test. AI is characterized mainly by thin or weak enamel (confirm with x-ray), changed color (transparency or even exposed dentin) and a large tooth wear, leading to caries and loss of function as well as psychosocial problems by the patient.

Nowadays the treatment of first choice is the most conservative possible taking into account the severity and preferences / possibilities of the patient. We can choose to metal crowns, metal-ceramic or ceramic as the aesthetic level desired, or we can choose to composite resin restorations (progress in this area made it possible to restore function and aesthetics with little wear). It should be noted the treatment the child not to interfere with the growth, beginning by a temporary treatment which will definitively when the dentition is fully erupted and craniofacial growth has ended. Should still be periodic visits to the dentist for control and maintenance treatment.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODOS	3
DESENVOLVIMENTO	4
Etiologia/Classificação	4
Diagnóstico	6
Tratamento	8
CONCLUSÃO	11
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12
ANEXOS	15

INTRODUÇÃO

O tema que vai ser abordado é a Amelogénese Imperfeita (AI), a sua etiologia, sinais e sintomas, diagnóstico e tratamentos possíveis, assim como as suas consequências e limitações dos indivíduos afetados.

O esmalte é a camada mais externa do dente e tem origem ectodérmica. A sua formação é mediada pelos ameloblastos e ocorre em 3 etapas: ^[1-4]

- etapa formativa - deposição da matriz orgânica;
- etapa de mineralização - matriz mineralizada parcialmente, de dentro para fora, de oclusal para cervical;
- etapa de maturação - remoção de água e material orgânico, cristais de esmalte expandem e completam-se, de fora para dentro, de oclusal para cervical.

Depois do esmalte estar completamente formado não há mais risco de más formações. ^[1]

A AI é uma patologia hereditária que afeta a qualidade e/ou quantidade de esmalte ^[5], transmitida de forma autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X dominante ou ligada ao X recessiva. ^[6] Afeta a dentição decídua e a dentição permanente. ^[7] Apesar da controvérsia de classificação, a mais aceite, atualmente, baseia-se no fenótipo e tem 4 tipos major: hipoplásica (defeito na formação da matriz) ^[1], hipomaturada (cristais de esmalte não maturam) ^[1], hipocalcificada (matriz orgânica não mineraliza corretamente) ^[1] e hipoplásica/hipomaturada (conjugação de hipoplásica com hipomaturada, podendo haver maior percentagem de uma ou outra). ^[8] Pode surgir de modo isolado ou associada a Síndromes. ^[8] Tem uma incidência entre 1/700 e 1/14 000 indivíduos. ^[7] Há maior número de casos reportados de hipocalcificada, seguido de hipomaturada e hipoplásica. Na Europa e nos EUA a principal forma de transmissão é a autossômica dominante e no Médio Oriente é a autossômica recessiva. O sexo feminino é mais afetado pelo tipo hipoplásico e o sexo masculino pelo tipo hipomaturado. ^[8]

A AI não é mais incidente do que antigamente, mas tendo em conta o crescente valor dado à estética aliado às repercussões de patologia periodontal e perdas dentárias no sistema muscular orofacial e na articulação temporo-mandibular, o seu diagnóstico e tratamento é um tema atual e importante na sociedade.

O meu interesse nesta patologia, e consequente escolha para tema de monografia, surgiu quando vi sinais no meu irmão, levando-me assim à pesquisa da sua etiologia e possibilidades de tratamento, sendo que se insere numa área que considero muito importante na Medicina Dentária (dentisteria estética). Tenciono com este trabalho aprofundar os meus conhecimentos teóricos e atualizar-me nas melhores possibilidades terapêuticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tendo em conta os objetivos deste estudo foi efetuada uma revisão bibliográfica, considerando os seguintes elementos de pesquisa:

Pesquisa em bases de dados: através da Biblioteca Virtual UP, em Pubmed/Medline; PubMed; Google Scholar.

Palavras-chave: amelogénese imperfeita; amelogenesis imperfecta; tratamento/treatment; diagnóstico/diagnosis; etiologia/etiology.

Espaço de tempo: entre 2004 e 2014.

Limitações: Idioma português e inglês; texto completo.

De um total de 84 artigos, foram selecionados 23 para o estudo, os restantes artigos foram excluídos por não serem conclusivos, desviarem-se dos objectivos do trabalho ou não serem considerados relevantes.

DESENVOLVIMENTO

Etiologia/classificação

Das possíveis alterações do esmalte dentário a AI é a única que tem origem hereditária.^[3] A AI foi classificada e estudada pela primeira vez por Finn em 1938.^[9] A classificação mais aceite ainda hoje é a de Witkop (baseada no fenótipo e depois no genótipo) dividida em 4 tipos major e 15 subtipos.^[8]

Tipo I – Hipoplásica

- a) esmalte fissurado (autossómica dominante - AD)
- b) hipoplásica localizada (AD)
- c) hipoplásica localizada grave (autossómica recessiva - AR)
- d) hipoplásica com esmalte de superfície lisa (AD)
- e) hipoplásica com esmalte liso ligada ao cromossoma X (dominante ligada ao cromossoma X - DLX)
- f) hipoplásica com esmalte rugoso (AD)
- g) agenesia do esmalte (AR)

Tipo II – Hipomaturada

- a) pigmentada (AR)
- b) pigmentada (recessiva ligada ao cromossoma X - RLX)
- c) dente com manchas opacas tipo flocos de neve (hipótese de RLX)
- d) dente com manchas opacas tipo flocos de neve (possibilidade de AD)

Tipo III – Hipocalcificada

- a) transmissão dominante (AD)
- b) transmissão recessiva (AR)

Tipo IV – Hipoplásica/Hipomaturada com Taurodontia

- a) se as lesões são mais do tipo hipomaturação (AD)
- b) se as lesões são mais do tipo hipoplásica (AD)

Uma vez que existem relatos de diferentes fenótipos na mesma família, surgiram novas teorias baseadas no modo de transmissão como fator major, tendo em consideração a mutação genética, o resultado bioquímico da mutação e o fenótipo radiográfico e clínico.^[10] Defeitos genéticos nos genes transcritores das principais proteínas (amelogenina^[4-6,11], ameloblastina^[4-6] e enamelin^[4,5]) e proteases (enamelin^[5, 8] e Calicreína-4^[5, 8]) formadoras da matriz orgânica do esmalte levam à diversidade relatada. A proteína mais presente na matriz orgânica do esmalte é a amelogenina, sendo também a proteína principal na formação do esmalte.^[8]

Diagnóstico

Um correto diagnóstico da AI deve ser baseado em bons conhecimentos teóricos, em exames clínico e radiográfico adequados. Tendo em conta a sua vertente hereditária é importante a averiguação da presença de mais casos na família, assim como um exame genético (actualmente mais usado para fins de pesquisa).^[2, 7, 12]

Todos os tipos de Amelogénese Imperfeita têm sintomas semelhantes: sensibilidade dentária, diminuição da dimensão vertical, estética comprometida (tamanho, forma, cor e maior suscetibilidade ao manchamento), levando a dificuldade na mastigação e escovagem dos dentes.^[7, 12, 13] Podem ainda estar associadas a algumas anomalias tais como: atrasos na erupção, calcificações pulpares (devido à maior agressão à polpa pela má qualidade ou pouca quantidade de esmalte presente), perda congénita dos dentes, reabsorção radicular, mordida aberta, hipercementose, displasias dentárias.^[12, 14-16]

AI hipoplásica

O esmalte apresenta-se fino (ou inexistente) com fissuras e sulcos, dando transparência à dentina (cor acastanhada), confirma-se a sua espessura com raio-x (mais evidente nos espaços interproximais e cúspides dos dentes). De salientar que a sua densidade é normal, demonstrado no bom contraste com a dentina. É normal a falta de contactos proximais devido ao menor tamanho do dente. Cúspides dos dentes posteriores planas e baixas.^[7, 12]

AI hipocalcificada

Esmalte com menos consistência, mais áspero e mais descolorido, ou seja, um esmalte mais escuro (inestético) e menos resistente (mais tendência a perder anatomia e ao aparecimento de cárie). Forma e tamanho normais, mas vão-se perdendo com a função. Radiograficamente apresenta densidade semelhante à dentina, sendo difícil por vezes distingui-los.^[7, 12]

AI hipomaturada

Apresenta manchas opacas desde branco até castanho, passando pelo amarelo e pelo avermelhado. Em vez de desgastar-se costuma sair em lascas (separa-se facilmente da dentina) e é mais macio. Apresentam forma e tamanho normal ao início. Radiograficamente apresenta densidade semelhante ou inferior à dentina, sendo um sinal patognomónico.^[7, 12]

AI hipoplásica e hipomaturada com taurodontismo

Como referido anteriormente, apresenta uma conjugação das características com dominância variável entre os 2 tipos. Radiograficamente detetam-se câmaras pulpares aumentadas com raízes curtas e estreitas (taurodontismo).^[1, 12]

O principal diagnóstico diferencial da AI é a fluorose denária, podendo também serem consideradas a hipomineralização molar-incisivo, esmalte hipoplásico de origem ambiental, sistémica ou local, lesão inicial de cárie, dentinogénese imperfeita tipo III e manchas por tetraciclinas.^[2, 8]

Tratamento

O tratamento deve ser adaptado a cada caso. Uma vez que a AI atinge apenas o esmalte seria de esperar que o tratamento fosse o mesmo independentemente do tipo de AI, mas existem outros fatores a ter em consideração. Assim, dependendo do grau de perda de esmalte e de outras condições associadas, a dentina pode estar desnudada e conseqüentemente apresentar alterações morfológicas e bioquímicas decorrentes do contacto com a cavidade oral. Vai ocorrer alteração na adesão aos materiais restauradores pela obliteração dos túbulos dentinários e diminuição da dentina peritubular (maior resistência ao ataque ácido). Também é preciso ter em conta as exigências estéticas do paciente, o nível sócio-económico, a idade, a saúde oral, a disponibilidade de tempo, o grau de comprometimento dos dentes e a competência do médico-dentista.^[7, 13, 17-19]

Antigamente, os procedimentos dentários eram mais invasivos e o tratamento da AI passava por extrações e próteses totais.^[7, 18]

Os tratamentos estéticos indicados na Amelogénese Imperfeita podem ser: o branqueamento dentário (pequenas manchas), precedido ou não pela técnica de microabrasão (desgaste mínimo), restaurações diretas em resina composta, facetas diretas e indiretas em resina ou facetas indiretas cerâmicas (maior estabilidade de cor e resistência ao desgaste). A cerâmica feldspática apesar da sua fragilidade é a que proporciona melhor qualidade estética, logo pode ser mais indicada para dentes anteriores com grande comprometimento estético, já que estes recebem poucas forças mastigatórias.^[17, 18, 20]



Figura 1 (adaptado sem autorização do autor): A- dentes anteriores afetados por amelogénese imperfeita hipoplásica; B-aplicação tópica de flúor depois de microabrasão; C-resultado final.

No tratamento de pacientes jovens deve-se ter em consideração o crescimento do sistema ortognático e desenvolvimento dentário, procedendo-se a um tratamento provisório (preparação para o tratamento definitivo e manutenção das condições orais). Na dentição decídua ou mista restaurações em ionómero de vidro (libertação de flúor) ou em compósito têm indicação como tratamento provisório, evitando tratamentos mais invasivos. Instruções de higiene oral e uso diário de soluções fluoretadas também são aconselhadas como tratamento preventivo.^[7]



Figura 2 (adaptado sem a autorização do autor): A-dentes anteriores superiores afetados por amelogénese imperfeita hipoplásica; B-reabilitação com facetas cerâmicas.

Em determinadas situações há perda de dimensão vertical, sendo necessário restituí-la numa posição estável e mantê-la durante algum tempo (3 a 6 meses) com restaurações provisórias, para adaptação dos tecidos musculares e articulares, passando-se depois ao definitivo.^[7, 13]

Em casos que é necessário proteger toda a coroa dentária (AI mais agressiva ou que compromete a qualidade do esmalte) temos como tratamento definitivo: coroas cerâmicas (propriedades óticas excelentes e grande precisão anatômica-menor contração de queima) ou metalo-cerâmicas (melhor resistência, menor desgaste) para dentes anteriores e coroas metalo-cerâmicas ou metálicas (resistência excelente e mínimo desgaste) para dentes posteriores, devolvendo a função e a estética.^[7, 17, 21-23]

Uma opção de tratamento menos invasivo e de menor custo são as restaurações a compósito diretas ou indiretas quer para dentes anteriores quer para posteriores. O surgimento de novos materiais restauradores, melhores sistemas adesivos e técnicas restauradoras inovadoras têm vindo a conduzir a uma panóplia de possibilidades

menos invasivas e com melhor qualidade estética. As restaurações adesivas, actualmente, são uma boa alternativa a coroas totais ou facetas ceramicas.^[7, 17, 18, 21]



Figura 3 (adaptado sem a autorização do autor): A-dentes anteriores superiores afetados por amelogénese imperfeita; B-dentes anteriores inferiores afetados por amelogénese imperfeita; C, D-reabilitação com facetas diretas em resina; E-resultado final.

No caso de AI hipoplásica podemos usar resina composta para pequenas restaurações, uma vez que o esmalte se encontra normal não há risco acrescido de infiltrações na transição esmalte-restauração. Sendo AI hipocalcificada ou com componente hipomaturado temos de desgastar todo o esmalte para não comprometer a adesão da resina. O ionómero de vidro pode ser utilizado na AI hipoplásica ou hipocalcificada, oferecendo boa adesão.^[8, 18, 20]

CONCLUSÃO

A amelogénese imperfeita é hereditária, ou seja, pode afetar a descendência, não tem cura, mas é tratável. Ainda não existe consenso na sua classificação nem completa compreensão da etiologia (genes afetados e consequências no resto do organismo).

É imprescindível realizar uma anamnese, exames clínicos e radiográficos completos aliados a bons conhecimentos teóricos para diagnosticar esta doença e o seu tipo. Clinicamente devemos observar a cor, transparência e textura do esmalte, assim como a forma do dente ou a falta de pontos de contacto. Radiograficamente, a densidade e a espessura são fatores mais importantes, podendo ainda observar-se a forma e tamanho da câmara pulpar.

Apresenta afeções funcionais, estéticas, assim como psicossociais, sendo por isso importante o seu tratamento. Deve haver uma fase preventiva, fase interventiva ou de tratamento propriamente dito e fase de controle, com visitas periódicas ao médico dentista. Atualmente, com os avanços existentes, há planos de tratamento muito conservadores e ao mesmo tempo estéticos. O tratamento vai desde um simples branqueamento, passando por restaurações com resinas compostas, facetas de cerâmica ou coroas totais, podendo em casos mais extremos serem mesmo necessárias extrações e consequente reabilitação oral protética. A escolha do melhor tratamento depende da complexidade do caso clínico e, especialmente, das necessidades e expectativas do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ribas AO, C.G., *Anomalias do Esmalte Dental: Etiologia, Diagnóstico e Tratamento*. Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde, 2004. **10 (1)**: p. 23-26.
2. Santos CT, P.C., Czulniak GD, Alves FBT., *Anomalias do esmalte dentário - revisão de literatura*. Arch Health Invest, 2014. **3(4)**: p. 74-81.
3. Marsillac MWS, B.A., Oliveira J, Rocha MJC., *Alterações na Amelogênese e suas Implicações Clínicas: Relatos de casos*. Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre, 2009. **50 (1)**: p. 9-15.
4. Hu JC-C, H.Y., Lu Y, Smith CE, Lertlam R, Wright JT, Suggs C, McKee MD, Beniash E, Kabir ME, Simmer JP., *Enamelin Is Critical for Ameloblast Integrity and Enamel Ultrastructure Formation*. PLOS ONE, 2014. **9**: p. 1-13.
5. Koruyucu, M., et al., *Clinical findings and long-term managements of patients with amelogenesis imperfecta*. Eur J Dent, 2014. **8(4)**: p. 546-52.
6. Poulter JA, M.G., Brookes SJ, Smith CEL, Parry DA, Silva S, Kirkham J, Inglehearn CF, Mighell AJ., *Deletion of ameloblastin exon 6 is associated with amelogenesis imperfecta*. Human Molecular Genetics, 2014. **23 (20)**: p. 5317-5324.
7. Azevedo MS, G.M., Torriani DD, Romano AR, DeMarco FF., *Amelogenesis imperfecta: clinical aspects and treatment*. RGO - Rev Gaúcha Odontol, 2013. **61**: p. 491-496.
8. Morgado CL, A.A., *A Amelogênese Imperfeita - Uma Revisão de Literatura*. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, 2009. **50 (4)**: p. 243-250.
9. Seabra BGM, M.C., Seabra FRG, Lacerda RO., *Amelogênese Imperfeita*. Odontol Clínica Científica, 2004. **3 (3)**: p. 209-215.
10. Elizabeth J, R.L., *Amelogenesis imperfecta with renal disease - report of two cases*. J Oral Pathol Med, 2007. **36 (1)**: p. 625-628.

11. Oliveira, F.V., et al., *Amelogenesis imperfecta and screening of mutation in amelogenin gene*. Case Rep Dent, 2014.
12. Castagnoli TFB, K.A., *A importância dos aspectos clínicos e radiográficos da amelogênese imperfeita no auxílio do diagnóstico*. p. 1-9.
13. Sholapurkar AA, J.R., Varghese JM, Neelagiri K, Acharya SRR, Hegde V., *Clinical diagnosis and oral rehabilitation of a patient with amelogenesis imperfecta: a case report*. J Contemp Dent Pract, 2008. **9(4)**: p. 92-98.
14. Ozturk N, S.Z., Ozturk B., *An interdisciplinary approach for restoring function and esthetic in a patient with amelogenesis imperfecta and malocclusion: a clinical report*. J Prosthet Dent, 2004. **92(2)**: p. 112-115.
15. Oliveira IKS, F.J., Pecorari VG, Basting RT, Franca FM., *Diagnosis and esthetic functional rehabilitation of a patient with amelogenesis imperfecta*. Quintessence Int, 2011. **42(6)**: p. 463-469.
16. Brusco LC, B.E., Ruschel HC, Kramer PF., *Amelogênese imperfeita – 5 anos de acompanhamento*. RFO, 2008. **13(1)**: p. 59-63.
17. Oliveira DCRS, C.R., Rossi JM, Paulillo LAMS, Pereira JDS., *Aesthetic resolution in teeth with amelogenesis imperfecta*. Rev Dental Press Estét, 2010. **7(2)**: p. 115-121.
18. Silva W, S.L., *A Utilização de Materiais Adesivos no Tratamento da Amelogênese Imperfeita*. International Journal of Brazilian Dentistry, 2012. **8(2)**: p. 178-186.
19. LS, T., *Conservative restoration with resin composites of a case of amelogenesis imperfecta*. Int Dent J, 2005. **55 (1)**: p. 38-41.
20. Hiraishi N, Y.C., King NM., *Effect of acid etching time on bond strength of an etch-and-rinse adhesive to primary tooth dentine affected by amelogenesis imperfecta*. Int J Paediatr Dent, 2008. **18(3)**: p. 224-230.
21. Yamaguti PM, A.A., de Paula LM., *Rehabilitation of an adolescent with autosomal dominant amelogenesis imperfecta: case report*. Operat Dent, 2006. **31(2)**: p. 266-272.

22. Buselli J, P.R., *Reabilitação estética e funcional de um caso de amelogênese imperfeita*. Rev Dental Press Estét., 2009. **6(1)**: p. 44-45.
23. Sadighpour L, G.R.N.S., *Fixed rehabilitation of an Class III patient with amelogenesis imperfecta*. J Prosthodont, 2009. **18(1)**: p. 64-70.

ANEXOS



DECLARAÇÃO

Monografia de Investigação/ Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas

17/07/2015

Sérgio Daniel Fernandes Azevedo



PARECER

(Entrega do trabalho final de Monografia)

Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pelo estudante Sérgio Daniel Fernandes Azevedo com o título “Amelogénese Imperfeita” está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

17/07/2015

A orientadora



Maria Teresa Pinheiro de Oliveira Rodrigues de Carvalho

Professora Auxiliar da FMDUP